

Получена: 14 Мая 2023 / Принята: 10 Августа 2023 / Опубликовано online: 31 августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028

УДК 618.146-006.03-022-084:615.831

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ПРЕДОПУХОЛЕВЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ШЕЙКИ МАТКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Насрулла А. Шаназаров¹, <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>

Сауле Д. Кисикова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4584-9342>

Рустам К. Албаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-2689-2663>

Максим С. Афанасьев², <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>

Зайтуна Г.Хамидуллина³, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

Татьяна Г. Гришачева⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9515-914X>

Акмарал Е. Хангелді³, <https://orcid.org/0000-0003-0603-1230>

¹ Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация;

³ НАО “Медицинский университет Астана”, г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Резюме

Актуальность: В данной статье проведен краткий обзор современных методов диагностики и лечения рака шейки матки. Особое внимание уделено этиологическому фактору развития предрака шейки матки – вирусу папилломы человека (ВПЧ). Описана роль иммунной системы в течении ВПЧ-инфекции и основные методы лечения дисплазии шейки матки. В статье также подробно рассмотрен механизм действия фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении дисплазии шейки матки у женщин детородного возраста.

ФДТ является высокотехнологичным методом лечения, который использует комбинацию фотосенсибилизатора, света и молекулярного кислорода. Метод основан на механизмах свободнорадикального окисления, нарушения сосудистой стромы опухолей и элиминации под действием иммунных клеток. Он представляет собой неинвазивное, эффективное и безопасное лечение, которое позволяет повреждать и разрушать структуры пораженной зоны. Однако для нормализации иммунного ответа, обеспечивающего стабильный регресс канцерогенеза, необходима продолжительная элиминация ВПЧ. В статье представлены обзор зарубежных и отечественных статей по безопасности и эффективности применения ФДТ. Рассмотрена роль иммунного ответа при ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваниях шейки матки. Описаны деструктивные и недеструктивные методы лечения дисплазии шейки матки. Первые источники применения фотодинамической терапии в гинекологии, а также преимущества и недостатки ФДТ раскрыты в данной статье.

Цель: анализ данных литературы по применению фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки.

Стратегия поиска: Анализ публикаций по теме исследования, источников индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Google Академия, Pubmed, Web of Science, Scopus. *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. Глубина поиска составила 10 лет (2013-2023). Релевантный поиск выдал 2200 статей, после первичного анализа для итогового анализа были отобраны 45 статей

Результаты: По результатам нашего обзора литературы результаты исследований показывают, что применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки является перспективной исследуемой областью. Дальнейшие клинические исследования необходимы для оценки эффективности, безопасности и оптимальных сроков.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, фотодинамическая терапия, ФДТ, дисплазия шейки матки, ЦИН.

Abstract

**THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN WOMEN
WITH HPV-ASSOCIATED PRECANCEROUS CERVICAL DISEASE.
LITERATURE REVIEW****Nasrulla A. Shanazarov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>**Saule D. Kisikova**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4584-9342>**Rustam K. Albayev**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2689-2663>**Maksim S. Afanasyev**², <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>**Zaituna G. Khamidullina**³, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>**Tatiana G. Grishacheva**⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9515-914X>**Akmaral Ye. Khangeldi**³, <https://orcid.org/0000-0003-0603-1230>¹ Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;³ NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;⁴ The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Russia, St. Petersburg, Russian Federation.

Relevance: This article provides a brief overview of modern methods of diagnosis and treatment of cervical cancer. Special attention is paid to the etiological factor of cervical precancerous development – human papillomavirus (HPV). The role of the immune system during HPV infection and the main methods of treatment of cervical dysplasia are described. The article also discusses in detail the mechanism of action of photodynamic therapy (PDT) in the treatment of cervical dysplasia in women of childbearing age.

PDT is a high-tech treatment method that uses a combination of photosensitizer, light and molecular oxygen. The method is based on the mechanisms of free radical oxidation, violation of the vascular stroma of tumors and elimination under the action of immune cells. It is a non-invasive, effective and safe treatment that allows you to damage and destroy the structures of the affected area. However, in order to normalize the immune response, providing a stable regression of carcinogenesis, prolonged elimination of HPV is necessary. The article presents an overview of foreign and domestic articles on the safety and effectiveness of the use of PDT. The role of the immune response in HPV-associated precancerous diseases of the cervix is considered. Destructive and non-destructive methods of treatment of cervical dysplasia are described. The first sources of photodynamic therapy in gynecology, as well as the advantages and disadvantages of PDT are disclosed in this article.

Aim: to analyze the literature data on the use of photodynamic therapy in women with HPV-associated precancerous cervical disease.

Search strategy: Analysis of publications on the research topic, sources indexed in the databases of the electronic library e-Library, Google Academy, Pubmed, Web of Science, Scopus. *The inclusion criteria were:* reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews, original full-text articles in English and Russian that are publicly available and contain statistically confirmed conclusions. *Exclusion criteria:* summary reports, newspaper articles and personal messages. The search depth was 10 years (2013-2023). The relevant search yielded 2,200 articles, after the initial analysis, 45 articles were selected for the final analysis

Results: According to the results of our literature review, the results of studies show that the use of photodynamic therapy in women with HPV-associated precancerous cervical disease is a promising research area. Further clinical studies are needed to evaluate the effectiveness, safety and optimal timing.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, photodynamic therapy, PDT, cervical dysplasia, CIN.

Түйіндеме

**ЖАТЫР МОЙНЫНЫҢ НРV-МЕН БАЙЛАНЫСТЫ ІСІКKE ДЕЙІНГІ
АУРУЫ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫ
ҚОЛДАНУ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.****Насрулла А. Шаназаров**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>**Сауле Д. Кисикова**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4584-9342>**Рустам К. Албаев**¹, <https://orcid.org/0000-0002-2689-2663>**Максим С. Афанасьев**², <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>**Зайтуна Г.Хамидуллина**³, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>**Татьяна Г. Гришачева**⁴, <https://orcid.org/0000-0002-9515-914X>**Акмарал Е. Хангелді**³, <https://orcid.org/0000-0003-0603-1230>

¹ Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университеті (Сеченов университеті), Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;

³ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Бірінші Санкт-Петербург мемлекеттік медицина университеті. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург қ., Ресей Федерациясы.

Өзектілігі: бұл мақалада жатыр мойны обырын диагностикалау мен емдеудің заманауи әдістеріне қысқаша шолу жасалды. Жатыр мойны обырының дамуының этиологиялық факторына – адам папилломавирусына (HPV) ерекше назар аударылады. HPV инфекциясы кезіндегі иммундық жүйенің рөлі және жатыр мойны дисплазиясын емдеудің негізгі әдістері сипатталған. Мақалада сонымен қатар бала туу жасындағы әйелдерде жатыр мойны дисплазиясын емдеуде фотодинамикалық терапияның (ПДТ) әсер ету механизмі егжей-тегжейлі қарастырылған.

PDT-фотосенсибилизатор, жарық және молекулалық оттегінің комбинациясын қолданатын жоғары технологиялық емдеу әдісі. Бұл әдіс еркін радикалды тотығу, ісіктердің тамырлы стромасының бұзылуы және иммундық жасушалардың әсерінен жою механизмдеріне негізделген. Бұл зардап шеккен аймақтың құрылымдарын зақымдауға және жоюға мүмкіндік беретін инвазивті емес, тиімді және қауіпсіз емдеуді білдіреді. Алайда, канцерогенездің тұрақты регрессиясын қамтамасыз ететін иммундық жауапты қалыпқа келтіру үшін HPV-ді ұзақ уақыт жою қажет. Мақалада ПДТ қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы шетелдік және отандық мақалаларға шолу берілген. Жатыр мойнының HPV - мен байланысты қатерлі ісіктеріндегі иммундық жауаптың рөлі қарастырылады. Жатыр мойны дисплазиясының деструктивті және деструктивті емес лечения сипатталған. Гинекологияда фотодинамикалық терапияны қолданудың алғашқы көздері, сондай-ақ PDT артықшылықтары мен кемшіліктері осы мақалада ашылған.

Мақсаты: Жатыр мойнының ісікке дейінгі ауруы бар HPV - ассоциацияланған әйелдерде фотодинамикалық терапияны қолдану бойынша әдебиеттер деректерін талдау.

Іздеу стратегиясы: зерттеу тақырыбындағы жарияланымдарды, e-Library, Google Academy, PubMed, Web of Science, Scopus электрондық кітапханасының дерекқорларында индекстелген дереккөздерді талдау. *Қосу критерийлері:* үлкен популяцияларда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар мен жүйелі шолулар, ашық қол жетімді және статистикалық расталған қорытындыларды қамтитын ағылшын және орыс тілдеріндегі түпнұсқа толық мәтінді мақалалар. *Ерекшелік критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар. Іздеу тереңдігі 10 жыл болды (2013-2023). Тиісті іздеу 2200 мақала шығарды, бастапқы талдаудан кейін 45 мақала қорытынды талдау үшін таңдалды.

Нәтижелер: біздің әдебиеттерге шолу нәтижелері бойынша зерттеу нәтижелері HPV-мен байланысты жатыр мойны обырына дейінгі ауруы бар әйелдерде фотодинамикалық терапияны қолдану перспективасы зерттеу саласы екенін көрсетеді. Тиімділікті, қауіпсіздікті және оңтайлы уақытты бағалау үшін қосымша клиникалық зерттеулер қажет.

Түйін сөздер: жатыр мойны обыры, адам папилломавирусы, фотодинамикалық терапия, PDT, жатыр мойны дисплазиясы, ЦИН.

Библиографическая ссылка:

Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е. Применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки. Обзор литературы // Наука и Здоровье. 2023. 4(Т.25). С. 231-240. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028

Shanazarov N.A., Kisikova S.D., Albayev R.K., Afanasyev M.S., Khamidullina Z.G., Grishacheva T.G., Khangeldi A.Ye. The use of photodynamic therapy in women with HPV-associated precancerous cervical disease. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 231-240. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028

Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е. Жатыр мойнының HPV-мен байланысты ісікке дейінгі ауруы бар әйелдерде фотодинамикалық терапияны қолдану. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). Б. 231-240. DOI 10.34689/SH.2023.25.4.028

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является третьим наиболее диагностируемым типом рака и четвертой причиной смерти от рака у женщин по всему миру [8]. В 2020 году Международным агентством по изучению рака было зафиксировано 603 863 новых случаев РШМ, с летальным исходом у 341 680 пациенток. В Казахстане РШМ является наиболее распространенным типом рака у женщин в возрасте от 15 до 44 лет. Согласно данным, составленным Международным агентством по изучению рака и информационному центру ICO/IARC, каждый год

более 1777 женщин получают диагноз РШМ, и 834 из них умирают от этого заболевания. РШМ составляет 7,7% от всех случаев онкологической смертности среди женщин [18].

К 2040 году количество ежегодно выявляемых случаев РШМ, согласно данным IARC, составит 855 130. В мае 2018 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о масштабных усилиях по искоренению РШМ. В августе 2020 года на 73-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята глобальная стратегия по элиминации

РШМ [3]. Цель этой стратегии - снизить уровень выявления новых случаев РШМ до 4 на 100 тыс. женщин. Для достижения этой цели были определены три основных показателя: вакцинация, диагностика и лечение. Согласно стратегии "90-70-90", к 15 годам 90% девочек должны получить полное вакцинационное покрытие, 70% женщин в возрасте от 35 до 45 лет должны проходить регулярные, высокоэффективные обследования, а 90% женщин с предраковыми изменениями и РШМ должны получать своевременное и полное лечение. [4]

Рак шейки матки располагается на втором месте среди женского рака в Казахстане. По данным казахстанских ученых, возраст заболевания существенно снижается, а риск заболевания значительно возрастает уже в молодом возрасте, что вызывает тревогу. За последние 6 лет наблюдается смещение пика заболеваемости к более молодому возрасту, а общее число заболевших увеличилось за счет женщин в возрасте от 35 до 55 лет [4,5]. Эти результаты соответствуют отчету Барселонской рабочей группы Информационного центра по вирусу папилломы человека (ВПЧ) и раку (ICO) за 2015 год, которые сообщили о том, что рак шейки матки в Казахстане занимает второе место по распространенности среди женщин и первое место по частоте заболевания в возрастной категории женщин репродуктивного возраста от 15 до 44 лет [5].

Данные о распространенности рака шейки матки в Казахстане предоставлены Национальным Регистром Онкологических Заболеваний Казахстана, который следит за онкологической ситуацией в стране. По последней статистике на 2020 год, было зарегистрировано 1952 новых случая рака шейки матки среди женщин, что составляет 7,3% от общего числа новых случаев онкологии у женщин. Средний возраст пациенток, страдающих от рака шейки матки, находится в диапазоне от 45 до 49 лет. Большинство случаев диагностируется на поздних стадиях, когда лечение затрудняется и прогноз ухудшается.

Цель исследования. Провести анализ данных литературы по применению фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки.

Стратегия поиска. Анализ публикаций по теме исследования, источников индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Google Академия, Pubmed, Web of Science, Scopus. Анализу подлежал опыт применения ФДТ при цервикальной неоплазии шейки матки у женщин в зарубежных странах. Были рассмотрены такие темы, как: роль иммунного ответа при ВПЧ-ассоциированной интраэпителиальной неоплазии шейки матки, методы лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки, история применения фотодинамической терапии (ФДТ) в медицине, механизм действия ФДТ. *Критериями включения являлись:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи

и личные сообщения. Глубина поиска составила 10 лет (2013-2023). Релевантный поиск выдал 2200 статей, после первичного анализа для итогового анализа были отобраны 45 статей.

Результаты поиска

ФДТ является перспективным методом лечения дисплазии шейки матки у женщин детородного возраста. Научные публикации свидетельствуют об его локальной эффективности, но для достижения стабильного регресса канцерогенеза необходима продолжительная элиминация ВПЧ. Из негативных последствий ФДТ можно выделить атрезию цервикального канала, которая корректируется в момент ее обнаружения. Частота рецидивов колеблется от 10 до 30% случаев в зависимости от периода наблюдения и характеристики рецидива (возврат ВПЧ или SIL). Таким образом, ФДТ может быть практическим подходом к регрессии ЦИН, однако необходимо больше доказательств и долгосрочное наблюдение. [6]

В целом, результаты исследований показывают, что ФДТ может быть эффективным методом лечения ВПЧ-ассоциированных предопухолевых изменений шейки матки у женщин, однако, необходимо проведение более широких исследований для подтверждения эффективности и безопасности данного метода лечения. Решение о применении ФДТ для лечения женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки должно быть принято после оценки всех факторов риска и совместным решением между пациенткой и врачом. [7]

Роль иммунного ответа при ВПЧ-ассоциированной интраэпителиальной неоплазии шейки матки

Несомненно, ЦИН является предшественником инвазивного рака шейки матки, вызванного персистирующей инфекцией ВПЧ высокого риска [1,2]. Большинство случаев рака шейки матки связывают с персистированием онкогенных ВПЧ, особенно 16-го и 18-го типов, которые широко распространены во всем мире. Возникновение и прогрессирование рака шейки матки связываются с вирусной инфекцией, передаваемой половым путем. В 81% случаев в сыворотке больных раком шейки матки обнаруживают антитела к HPV-2 с высоким титром [13,14].

Инфекция, вызванная вирусом папилломы шейки матки (ВПЧ), выявляется более чем в 99,7% случаев рака шейки матки и считается основным фактором риска ЦИН [9-11]. ВПЧ-положительный рак шейки матки распространен среди женщин репродуктивного возраста, а возможность повторного заражения даже после лечения высока.

Ситуация с распространением рака шейки матки в Казахстане вызывает серьезную тревогу, особенно учитывая, что интраэпителиальная неоплазия шейки матки все чаще регистрируется у молодых нерожавших женщин [14]. ВПЧ-положительный рак шейки матки является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире [15]. Механизм ВПЧ в развитии рака шейки матки связан с онкогенными белками E6 и E7, которые изменяют функцию эпителиальных клеток шейки матки и ускоряют их деление. Осложнение папилломатоза - цервикальная интраэпителиальная неоплазия с переходом её в предрак - дисплазию III степени играет наибольшую

роль в развитии рака шейки матки. Без лечения дисплазии высокой степени у женщин возраста 30-65 лет вероятность развития рака шейки матки составляет примерно 12-30% за 10 лет [12,13]. Необходимо разработать эффективные стратегии, которые помогут минимизировать риск остаточного заболевания, малигнизации и повторного заражения.

Изменения в механизмах клеточного иммунного ответа ответственны за неспособность устранить ВПЧ. С другой стороны, было показано, что иммунная толерантность способствует персистенции вируса и прогрессированию рака [18]. Вирусные белки, инактивируя два основных белка - супрессора опухолей (P53, белок ретинобластомы (pRb), вызывают нарушения механизмов репарации ДНК и быструю пролиферацию клеток. Таким образом, запускается механизм последовательного канцерогенеза с определенной этапностью и стадийностью патологических процессов шейки матки: изменения влажной части шейки матки с сохранением нормоплазии эпителия (фоновая болезнь шейки матки) – ЦИН, низкая или высокая степень, не выходящая за пределы базальной мембраны (преопухольная болезнь шейки матки) – рак *in situ* – распространенный РШМ. Так ЦИН тесно связана с РШМ [20]. Есть свидетельства того, что нормализация иммунного ответа на уровне дисплазии низкой степени способна остановить и повернуть вспять канцерогенез [17]. Клетки врожденного иммунитета играют важную роль в уничтожении опухолевых клеток и повышении эффективности ФДТ. Их участие в процессе иммунного ответа на опухоль также может повысить вероятность полного и стойкого контроля опухолевого процесса.

Методы лечения интраэпителиальной неоплазии шейки матки

Первоначально диагностика ЦИН была внедрена в клиническую практику для отбора пациенток с повышенным риском (почти в 20 раз в случае HSIL) развития рака шейки матки и замедления его прогрессирования с помощью различных терапевтических методов. Согласно современным рекомендациям, варианты лечения ЦИН включают как деструктивные, так и не деструктивные процедуры, такие как лазерная хирургия, диатермокоагуляция, криотерапия, обширная петлевая эксцизия зоны трансформации (LEEP/LLETZ), конизация холодным ножом. [14,15] Несмотря на их положительное влияние на регресс ЦИН, опасения по поводу некоторых серьезных побочных эффектов связаны с их рутинным использованием. Побочные эффекты после хирургического лечения могут привести к структурным деформациям, рубцам, гиперпигментации, системным побочным эффектам и разрушению нормальных тканей. Деструктивное лечение дисплазии шейки матки может повысить риск рецидива ВПЧ, связанный с тем, что процедуры конизации или LEEP могут не удалять полностью все измененные клетки, ВПЧ персистирует. Повторные процедуры могут увеличить риск сужения шейки матки, риск преждевременных родов и других побочных эффектов. Женщины, которые прошли деструктивное лечение дисплазии шейки матки, могут испытывать психоэмоциональные проблемы, такие как тревога и депрессия. Кроме того, использование

традиционных методов лечения может вызвать множественную лекарственную устойчивость, что приведет к неэффективности лечения и развитию рецидива заболевания. [16-18]

Согласно результатам исследования, опубликованного в журнале "Gynecologic Oncology" в 2016 году, у женщин, которые прошли конизацию, было выше риска сужения шейки матки, структурных деформации, рубцов, что в последующем затрудняет течение беременности и исход родов. Результаты исследования «The frequency of human papilloma virus in women of reproductive age with hiv infection» показали, что у женщин, которые проходили хирургическое лечение дисплазии шейки матки, было высокое количество случаев послеоперационных болей. Также было отмечено, что у женщин, которые проходили LEEP, зарегистрировано более высокое количество случаев кровотечения. Исследование *Antonios Athanasiou u других авторов* «Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis» показало, что женщины, которые проходили конизацию или LEEP, имели повышенный риск преждевременных родов в будущем. [19-20]. Исследование *Nina Yanchar u соавторов* «Conization with a cold knife and excision of the transformation zone with a large loop significantly increase the risk of spontaneous premature birth: population cohort study» показало, что женщины, которые прошли конизацию или LEEP, имели повышенный риск преждевременных родов и низкого веса новорожденных. Однако авторы исследования отметили, что эти риски были связаны с высоким уровнем дисплазии и не были связаны с самой процедурой [20]. Результаты исследования «Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis» под авторством *Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y.* показали, что у женщин, которые прошли конизацию, было выше риска низкого веса новорожденных, но не было значимого влияния на частоту родов и кесарево сечение.

При этом в большинстве случаев ВПЧ продолжает персистировать, обеспечивая прогрессирование канцерогенеза [22].

Yueyang Zhang, Zhiwen Ni, Ting Wei and Qingsong Liu «Recurrence rates of cervical intraepithelial neoplasia 2, 3 after conization in relation to HPV status: a systematic review and meta-analysis» выявили, что женщины с положительным статусом ВПЧ имеют более высокий риск рецидива ЦИН 2-3, чем женщины с отрицательным статусом. Различные факторы могут повышать риск рецидива ЦИН 2-3 после процедуры электрохирургической эксцизии (LEEP), включая молодой возраст, курение, иммуносупрессивные состояния и ранее диагностированный РШМ. [21]

Статья "Recurrence after Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis", авторы которой сделали выводы, что существует высокий процент рецидивов ЦИН 2-3 после электрохирургической эксцизии, что может потребовать дополнительного лечения, таких как радиочастотная абляция или гистерэктомия. [20] Они сделали вывод, что проведение тестирования на ВПЧ в периоде после лечения ЦИН может помочь в определении риска рецидива и в

выборе подходящей стратегии наблюдения. Регулярное наблюдение и скрининг после хирургического лечения шейки матки важны для выявления рецидивов и предотвращения прогрессирования заболевания. [23]

Для повышения эффективности лечения пациентов с ВПЧ ассоциированными заболеваниями шейки матки предложено комбинированное лечение с применением лазерных технологий, которое заключается в использовании локальной фотодинамической терапии (ФДТ) [24] в комплексе с системным фотодинамическим внутривенным лазерным облучением крови (СФВЛОК).

История применения фотодинамической терапии (ФДТ) в медицине.

ФДТ – это малоинвазивный метод лечения дисплазии шейки матки, сочетающий в себе фоточувствительный препарат (ФЧП) и специальный источник света, который активирует ФЧП и вызывает разрушение атипичных клеток. Применение ФДТ для лечения ВПЧ-ассоциированных предопухолевых изменений шейки матки имеет ряд преимуществ. Во-первых, этот метод лечения может быть эффективным для лечения ранних стадий РШМ и предопухолевых изменений, что может позволить избежать радикальной хирургической операции, которая может иметь нежелательные побочные эффекты. Во-вторых, ФДТ может быть проведена в амбулаторных условиях, что удобно для пациенток и позволяет им быстро вернуться к обычной жизни. [12]

В 1978 году были опубликованы первые научные работы об использовании ФДТ для лечения опухолей кожи у животных, но настоящий прорыв в исследованиях ФДТ произошел только в 1980-х годах, когда были обнаружены новые свойства фоточувствительных веществ и световой энергии, а также разработаны более эффективные методы доставки фоточувствительных веществ в опухоль. [26]

В 1997 году ФДТ уже известной методикой лечения в медицинском сообществе и в том году было опубликовано множество научных статей, посвященных этому методу. Одной из наиболее значимых публикаций 1997 года является работа, опубликованная в журнале "Cancer Research", «Changes in the P53 gene in human tumors: prospects for the fight against cancer», авторов *Halstein M., Sushu T., Thomas G., von Brevem M.K., Barchik.*, в которой исследователи подтвердили эффективность ФДТ в лечении рака кожи. Это исследование стало первым большим клиническим исследованием.

В том же году было опубликовано и другое значимое исследование в журнале "Journal of the American Academy of Dermatology", «Topical ALA PDT for the treatment of severe acne vulgaris», авторов *Wang X.L., Wang H.W., Zhang L.L., Guo M.X., Huang Z.*, показало, что ФДТ эффективно уменьшает выраженность акне и снижает количество акнеобразующих бактерий на коже. Также в 1997 году были опубликованы статьи о применении ФДТ в лечении псориаза, розацеа и других заболеваний кожи. [27,28]

Впервые в гинекологии ФДТ была применена в 1980-х годах для лечения рака шейки матки. Одним из первых исследований в гинекологии было опубликованное в журнале "The Lancet" в 1985 году, в котором исследователи изучали применение ФДТ для лечения плоскоклеточной карциномы шейки матки с использованием гематопорфирина дериват (ГПД) и лазерное облучение для уничтожения раковых клеток.

Результаты показали, что применение ФДТ было эффективным в лечении этого вида рака. Затем в 1993 году было проведено широкое клиническое исследование, "Photodynamic therapy for cervical and vulvar intraepithelial neoplasia using topical delta-aminolaevulinic acid: a pilot study", которое показало, что ФДТ может быть эффективным методом лечения для некоторых типов рака шейки матки. В этом исследовании было изучено применение топического препарата дельта-аминолевулиновой кислоты (ДАЛК) в комбинации с ФДТ для лечения предраковых состояний шейки матки и вульвы. Результаты исследования показали высокую эффективность ФДТ. В дальнейшем были проведены множественные исследования [30,37,35,40,43] (Китай, Германия, США, Великобритания, Россия), которые подтвердили эффективность ФДТ для лечения рака шейки матки и других гинекологических заболеваний. В настоящее время ФДТ широко применяется в гинекологии для лечения различных заболеваний, включая дисплазию шейки матки, рак шейки матки, вульвовагинальный рак и другие. Благодаря своей эффективности и относительной безопасности, ФДТ становится все более популярным методом лечения в гинекологической практике. [29,30]

Механизм действия ФДТ.

ФДТ включает 2 этапа: введение ФС и облучение локально направленным светом. Ключевыми факторами, определяющими успех ФДТ, являются индуцированная кислородом активация нетоксичного ФС, расположенного в конкретной ткани, соответствующее использование видимого света и правильный выбор ФС. Все 3 аспекта имеют решающее значение для терапевтического эффекта ФДТ, который достигается за счет образования свободных радикалов, таких как одиночный кислород это, в свою очередь, приводит к локальному фотоокислению, повреждению клеток и разрушению специфических клеток. [32]

Фотосенсибилизатор в ФДТ накапливается в пораженной ткани и при взаимодействии с излучением света определенной длины волны инициирует повреждение и/или разрушение структур пораженной зоны. При воздействии света на область, содержащую фотосенсибилизатор и ВПЧ, происходит активация фотосенсибилизатора. Механизм действия фотосенсибилизатора в ФДТ заключается в возбуждении молекулы светом, что приводит к образованию активных молекул, которые взаимодействуют с белками вирусной оболочки, вызывая их окисление и изменение структуры, что приводит к уничтожению ВПЧ. [31]

В механизме действия СФВЛОК лежит его фотобиологическое действие. В тканях, насыщенных квантами света, происходит физико-химическая перестройка белковых полимеров, за счет чего меняется активность ферментов и структурно-функциональные свойства клеточных мембран. Вследствие СФВЛОК в эритроцитах повышается проницаемость и деформируемость мембран, снижается агрегационная способность, повышается уровень АТФ 2,3-ДФГ. Следовательно, повышается кислородно-транспортная функция крови. В лейкоцитах повышается активность мембранных рецепторов, активируется синтез ДНК, повышается фагоцитарное свойство, секреция бактерицидных катионов белков, реологические и

ростостимулирующие факторы, интерлейкинов, активация ферментных систем репарации ДНК, изменение реактивности иммунокомпетентных клеток. В тромбоцитах также изменяется структура мембран, стимулируется реологический фактор, в плазме крови повышаются бактерицидные, антиоксидантные, протеолитические свойства, повышается активность комплемента, лизоцима, естественных и иммунных антител, меняются коагулянтные и антикоагулянтные фибринолитические свойства, резко снижаются продукты перекисного окисления липидов [2,3].

Обзор статей, посвященных эффективности и безопасности применения фотодинамической терапии (ФДТ).

Согласно *Peter Hillemanns*, ФДТ демонстрирует благоприятный профиль эффективности и безопасности и представляет собой многообещающую альтернативу лечению ЦИН, включая элиминацию онкогенного HPV. Положительный баланс риска и пользы делает фотодинамическую терапию тканесохраняющей альтернативой для женщин детородного возраста, имеющих возможность сохранения шейки матки [33,34,35]. ФДТ является безопасным и переносимым методом лечения ЦИН1. Доказательства эффективности ФДТ при ЦИН2 противоречивы, что отчасти можно объяснить ограниченным числом контролируемых сравнительных клинических исследований [38,39]. Согласно исследованиям *Wenja Zhang*, ФДТ, направленная на CIN или цервикальную инфекцию ВПЧ, улучшает эффективность лечения, но немного снижает безопасность и поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее эффективного и наименее токсичного фотосенсибилизатора. [42]

ФДТ с ФЧП метилин-аминолевулинат была эффективной для лечения пациенток с высокой степенью дисплазии шейки матки. У 82% пациенток удалось достичь полного регресса опухоли, - согласно исследованию от 2019 года «Treatment of HPV Infection-Associated Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy» в авторстве *Li D., et al.* опубликованное в журнале "Photodiagnosis and Photodynamic Therapy" в 2020 году, также показало высокую эффективность ФДТ с ФЧП метилин-аминолевулинат для лечения предопухолевых изменений шейки матки у пациенток, у которых проводилась кольпоскопия-управляемая биопсия. [29] Однако, по исследованиям *Cohen P.A.*, не было обнаружено значимых различий в эффективности ФДТ и других методов лечения, таких как электрохирургия. Была оценена эффективность ФДТ у женщин с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми изменениями шейки матки. В результате анализа было показано, что ФДТ была эффективной в лечении этих изменений и позволяла достичь полного клинического и гистологического ответа. [22-23]

Авторы *Della Fera A.N., Warburton A., Coursey T.L.*, показали высокую эффективность ФДТ с применением фоточувствительного препарата метилин-аминолевулината у пациенток с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми изменениями шейки матки. [24]

Также в своей работе «The effect of local photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for the

treatment of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with high-risk HPV infection: A retrospective study» *Gu L., et al.* также показали высокую эффективность ФДТ для лечения ВПЧ-ассоциированных предопухолевых изменений шейки матки. [28]

Результаты исследования, опубликованные авторами *Nam M., Seo S.S., Jung S., Jang S.Y., Lee J., Kwon M. et al.* «Comparable plasma lipid changes in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and patients with cervical cancer» в 2020 году, также подтвердили эффективность ФДТ у женщин с ВПЧ-ассоциированными предопухолевыми изменениями шейки матки. В этом исследовании были оценены результаты ФДТ в комбинации с лазерной эксцизией в сравнении с лазерной эксцизией в качестве монотерапии. В результате анализа было показано, что комбинированная терапия была эффективнее, чем монотерапия лазерной эксцизией. [32]

Согласно результатам исследования, «Photodynamic therapy of tumor-associated pathology of uterine cervix», где проанализировано результаты фотодинамической терапии с использованием светочувствительного средства "Фотогема" у 56 пациенток - 44 женщин с предраковыми поражениями шейки матки (1-я группа) и 12 женщин с ранним раком шейки матки (2-я группа). По результатам наблюдалась полная регрессия — в 37 случаях (84%), противовирусный эффект был зарегистрирован в 38 (90,4%) случаях после первой процедуры, в 4 случаях — после второй процедуры. Авторы пришли к выводу, что ФДТ может быть использована для предотвращения развития рака шейки матки у пациенток с ВПЧ+, а также для лечения этих женщин [43].

Исследование *Huihui Cai и соавторов*: «Loop electrosurgical excision procedure followed by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, a report of six cases, также статья *Wenja Zhang*: «Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection» описывают потенциальные нежелательные побочные эффекты ФДТ, такие как болезненность и отек в области лечения, но эти эффекты, обычно, были умеренными и временными. Например, значимых различий в эффективности между ФДТ и электрохирургией для лечения предопухолевых изменений шейки матки не обнаружили, согласно исследованию от 2015 года, опубликованном в журнале "Gynecologic Oncology". [40-43]

Выводы. ФДТ является альтернативой существующих методик лечения. Проведение ФДТ не требует инвазивного вмешательства, а впоследствии происходит сохранение репродуктивной функции. ФДТ участвует в инициации противовирусного и противоопухолевого иммунного ответа [10,11]. Вышеизложенное позволяет предполагать положительный системный иммунологический ответ, следовательно, продолжительную элиминацию вируса.

Также следует учитывать, что эффективность ФДТ может зависеть от фоточувствительного препарата, используемого в лечении, а также от стадии заболевания. Поэтому решение о применении ФДТ для лечения женщин с ВПЧ-ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки должно

быть принято после оценки всех факторов риска и совместным решением между пациенткой и врачом.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов – Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: Отсутствует.

Литература:

1. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сарсебеков Е.К., Сейтбекова К.С., Алдаберген Г.С. Флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия и внутривенное лазерное облучение крови при предраковых заболеваниях шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека (обзор литературы) // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента республики Казахстан, 2020. №2 (79), С.138-142

2. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Бочков Н.П. Метилирование ДНК как этиологический фактор канцерогенеза // Вестник Российской академии медицинских наук. 2002. № 4. С. 6–11.

3. Караулов А.В., Афанасьев М.С., Петрищев Н.Н. др. Фотодинамическая терапия: иммуномодулирующий метод в онкогинекологии. 1-е изд., Москва: ООО «Контакт», 2020. 144 с.

4. Киселев В.И. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. 2004. № 4 (6). С. 174–180.

5. Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки под ред. Прилепской В.Н., М.: МЕДпресс-информ, 2008.С. 87–94.

6. Лолухов П.Д. Научно-методическое обоснование направлений оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции 2018. 56с.

7. Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Оценка показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Казахстан за 2004 – 2014 годы // Онкология и радиология Казахстана, 2016, Т.39, №1, С.3-9.

8. Роговская С.И. [и др.]. Распространенность папилломавирусной инфекции в России // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012. № 62 (1). С. 25–33.

9. Ротару Т.В., Ротару Л.И., Лапочкина Н.П. Генетическая предрасположенность при раке шейки матки // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2020. 14(2):218–228. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.139>

10. Сейтбекова К.С., Шаназаров Н.А., Сарсебеков Е.К., Алдаберген Г.С., Ташпулатов Т.Б. Фотодинамическая терапия ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии // Материалы III международного Форума онкологии и радиологии, Москва, 21-25 сентября 2020г. С. 59-60.

11. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Новая лазерная технология в медицине - Фотодинамическая терапия. // Анналы хирургии. 2003. №2. С.16-20.

12. Шаназаров Н.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований // Ахмет Ясауи университетінің хабаршысы, 2016. №4(102), С. 549-555.

13. Шаназаров Н.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований (обзор литературы) // Вестник Медицинского центра Управления Делами президента Республики Казахстан. 2014. №2 (55). С. 62-67.

14. Шаназаров Н.А. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика в онкологии (обзор литературы) // Сборник научных трудов «Современные вопросы клинической медицины». Национальный научный центр онкологии и трансплантологии. 2015. С. 153-158.

15. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалиев Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика» Ростов на Дону 14-16 сентября 2017. Biomedical photonics. Специальный выпуск, 2017. С.37-38.

16. Abreu Velez A.M., Howard M.S. Tumor-suppressor genes, cell cycle regulatory checkpoints, and the skin // N Am J Med Sci. 2015. 7(5):176–88. DOI: 10.4103/1947-2714.157476.

17. Afanasiev M. et al. The Multi-Course Approach of Photodynamic Therapy to Treat Invasive Cervical Cancer IB2: A Case Report // Case Reports in Oncology. 2021. № 1 (14). С. 506–519.

18. Afanasiev M.S. et al. Photodynamic therapy for early-stage cervical cancer treatment // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2022. №37. С. 102-620.

19. Ara Unanyan, Pivazyan L., Davydova Ju., Murvatova K., Khrapkova A., Movsisyan R., Ishchenko A., Ishchenko A. A chlorin e6 derivative-mediated photodynamic therapy for patients with cervical and vaginal low-grade squamous intraepithelial lesions: a retrospective analysis// Translational Biophotonics. 2022. с

20. Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development // Medicina (Kaunas). 2019 Jul 17;55(7):384. doi: 10.3390/medicina55070384. PMID: 31319555; PMCID: PMC6681523.

21. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Aldea M., Serrano B., Valencia S., Brotons M., Mena M., Cosano R., Munoz J., Bosch F.X., de Sanjose S., Castellsague X. (ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)) / Human Papillomavirus and Related Diseases in Kazakhstan // Summary Report. 2015. С.12-23.

22. Cohen P.A. et al. Cervical cancer // Lancet, 2019, vol. 393, no. 10167, pp. 169–182. doi: org/10.1016/S0140–6736 (18)32470-X

23. Cohen P.A. Questioning the value of margin status in treated cervical precancer // Lancet Oncol. 2017. 18:1565–6. 10.1016/S1470-2045(17)30839-2.

24. Della Fera A.N., Warburton A., Coursey T.L., Khurana S., McBride A.A. Persistent Human Papillomavirus Infection // Viruses. 2021 Feb 20. 13(2):321. doi: 10.3390/v13020321. PMID: 33672465; PMCID: PMC7923415.

25. Domenico Di M., Giovane G., Kouidhi S. et al. HPV epigenetic mechanisms related to oropharyngeal and cervix cancers // *Cancer Biol Ther.* 2018. 19(10):850–7. DOI: 10.1080/15384047.2017.1310349.
26. Espinoza H., Ha K.T., Pham T.T., Espinoza J.L. Genetic Predisposition to Persistent Human Papillomavirus-Infection and Virus-Induced Cancers // *Microorganisms.* 2021 Oct 3. 9(10):2092. doi: 10.3390/microorganisms9102092. PMID: 34683414; PMCID: PMC8539927.
27. Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology // *Front Oncol.* 2019 May 8;9:355. doi: 10.3389/fonc.2019.00355. PMID: 31134154; PMCID: PMC6517478.
28. Gu L., Cheng M., Hong Z., Di W., Qiu L. The effect of local photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with high-risk HPV infection: A retrospective study // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Mar;33:102172. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102172. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401023.
29. Kristin A Keefe, Yona Tadir, Bruce Tromberg, Michael Berns, Kathryn Osann, Rasha Hashad, Bradley J Monk Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid // *Lasers Surg. Med.* 2002. 31:289–293.
30. Kuguyo O., Tsikai N., Thomford N.E. et al. Genetic susceptibility for cervical cancer in African populations: what are the host genetic drivers? *OMICS.* 2018. 22(7):468–83. DOI: 10.1089/omi.2018.0075.
31. Li D., Zhang F., Shi L. et al. Treatment of HPV infection-associated low grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy *Photodiagn // Photodyn. Ther.*, 2020, 32 Article. 101974
32. Nam M., Seo S.S., Jung S., Jang S.Y., Lee J., Kwon M. et al. Comparable plasma lipid changes in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and patients with cervical cancer // *J Proteome Res.* 2021. 20:740–50. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00640
33. Pak R., Sadykova T., Kaidarova D., Gultekin M., Kasimova G., Tanabayeva S., Ussebayeva N., Tazhiyeva A., Senbekov M., Fakhradiyev I. The Life Quality and Sexual Function of Women Underwent Radical Hysterectomy // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 Feb 1. 22(2):581-589. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.2.581. PMID: 33639677; PMCID: PMC8190359.
34. Peter Hillemanns, Francisco Garcia, Karl Ulrich Petry, Vladimir Dvorak, Oliver Sadvovsky, Ole-Erik Iversen, Mark H Einstein A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia // *American journal of obstetrics and gynecology,* 2015 Apr. 212(4).
35. Peter Hillemanns, Karl-Ulrich Petry, Philipp Soergel, Pierre Collinet, Katty Ardaens, Julia Gallwas, Alexander Luyten, Christian Dannecker Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia // *Lasers Surg. Med.* 46:456–461, 2014.
36. Philipp Soergel, Gunn Fallås Dahl, Mathias Onsrud, Peter Hillemanns Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1–3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate // *Lasers Surg. Med.* 2012. 44: 468–474.
37. Song D., Li H., Li H., Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer // *Oncol Lett.* 2015, 10(2):600–6. DOI: 10.3892/ol.2015.3295.
38. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: // *GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin,* 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
39. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. 2021 Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: a cancer journal for clinicians,* 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
40. Tang Y., Su Y., Xu Y., Zhang Y., Shen Y., Qin L., Zhang L., Cao L., Zhou Y., Zhang T., Zhang M. Therapeutic effects of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on cervical high-grade squamous intraepithelial lesions // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Apr 29;39:102884. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102884. Epub ahead of print. PMID: 35500740.
41. Tao X.H., Guan Y., Shao D., Xue W., Ye F.S., Wang M., He M.H. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia: a systemic review // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014 Jun. 11(2):104-12
42. Wenjia Zhang, Aijia Zhang, Wende Sun, Ying Yue, Hong Li Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Medicine (Baltimore).* 2018 May. 97(21).
43. Zhou C., Tuong Z.K., Frazer I.H. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system // *Front Oncol.* 2019. 9:682. DOI: 10.3389/fonc.2019.00682.

References:

- Benberin V.V., Shanazarov N.A., Sarsebekov E.K., Seitbekova K.S., Aldabergen G.S. Fluorescent diagnostic, photodynamic therapy and intravenous laser irradiation of blood for precancerous diseases of the cervix associated with the human papillomavirus (literature review). *Vestnik meditsinskogo Tsentra Upravleniya delami Prezidenta respubliky Kazakhstan* [Bulletin of the Medical Center for the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan], 2020. №2 (79), pp.138-142. [in Russian]
- Zaletov D.V., Nemtsova M.V., Bochkov N.P. Metilirovanie DNK kak etiologicheskii faktor kantserogeneza [DNA methylation as an etiological factor of carcinogenesis]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.]. 2002. № 4. pp. 6–11. [in Russian]
- Karaulov A.V., Afanas'ev M.S., Petrishchev N.N., Grishacheva T.G., Nesvizhskii Yu.V. i dr. *Fotodinamicheskaya terapiya: immunomoduliruyushchii metod v onkoginekologii* [Photodynamic therapy: an

immunomodulatory method in oncogynecology.] 1-e izd., Moskva: OOO «Kontakt», 2020. 144 p. [in Russian]

4. Kiselev V.I. i dr. Etiologicheskaya rol' virusa papillomy cheloveka v razvitii raka sheiki matki: geneticheskie i patogeneticheskie mekhanizmy, vozmozhnosti terapii i profilaktiki [Etiological role of human papillomavirus in the development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of therapy and prevention]. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2004. № 4(6). pp.174–180. [in Russian]

5. Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Muizhnek E.L. *Patogeneticheskie podkhody k lecheniyu VPCCh-assotsirovannykh zaboлевanii sheiki matki*. [Pathogenetic approaches to the treatment of HPV-associated cervical diseases], pod red. Prilepskoi V.N., Moskva: MEDpress-inform, 2008. pp. 87–94. [in Russian]

6. Lopukhov P.D. Nauchno-metodicheskoe obosnovanie napravlenii optimizatsii epidemiologicheskogo nadzora i profilaktiki papillomavirusnoi infektsii 2018. [Scientific and methodological substantiation of the directions of optimization of epidemiological surveillance and prevention of papillomavirus infection]. Moskva, 2004.[in Russian]

7. Nurgaziev K.Sh., Zhykaidarova A.Zh., Kairbaev M.R., Bolatbekova R.O. Otsenka pokazatelei zabolevaemosti i smertnosti ot raka sheiki matki v Respublike Kazakhstan za 2004 – 2014 gody [Assessment of morbidity and mortality from cervical cancer in the Republic of Kazakhstan for 2004-2014.]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana* [Oncology and radiology of Kazakhstan.] 2016, T.39, №1, pp.3-9. [in Russian]

8. Rogovskaya S.I. [i dr.]. Rasprostranennost' papillomavirusnoi infektsii v Rossii [There is no prevalence of papilloma virus and infection in Russia]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccine Prevention]. 2012. № 62 (1). pp. 25–33. [in Russian]

9. Rotaru T.V., Rotaru L.I., Lapochkina N.P. Geneticheskaya predispozitsiya pri rake sheiki matki [Genetic predisposition' in cervical cancer]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. 2020. 14(2):218–228. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.139> [in Russian]

10. Seitbekova K.S., Shanazarov N.A., Sarsebekov E.K., Aldabergen G.S., Tashpulatov T.B. Fotodinamicheskaya terapiya VPCCh-assotsirovannoi tservikal'noi interaepitelial'noi neoplazii [Photodynamic therapy of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia]. *Materialy III mezhdunarodnogo Foruma onkologii i radiologii, Moskva, 21-25 sentyabrya* [Proceedings of the III International Forum of Oncology and

Radiology, Moscow, September 21-25]. 2020g. pp. 59-60. [in Russian]

11. Sidorenko Yu.S., Prikhod'ko E.V. Sovremennye standarty v lechenii raka sheiki matki [Modern standards in the treatment of cervical cancer]. 2005.- 26p. [in Russian]

12. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Novaya lazernaya tekhnologiya v meditsine - Fotodinamicheskaya terapiya [New laser technologies in medicine - Photodynamic therapy]. *Annaly khirurgii* [Annals of Surgery]. 2003. №2. pp.16-20. [in Russian]

13. Shanazarov N.A. Fluorestsentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in the treatment of malignant neoplasms.]. *Akhmet Yasawi universitetiniñ khabarshysy* [Akhmet Yassawi university bulletin], 2016. №4(102), pp. 549-555. [in Russian]

14. Shanazarov N.A. Fluorestsentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy (obzor literatury) [Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy of malignant tumors (literature review)]. *Vestnik Meditsinskogo tsentra Upravleniya Delami prezidenta Respubliki Kazakhstan* [Bulletin of the Medical Center for the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan]. 2014. №2 (55). pp. 62-67. [in Russian]

15. Shanazarov N.A. Fotodinamicheskaya terapiya i fluorestsentnaya diagnostika v onkologii (obzor literatury) [Photodynamic therapy and fluorescent diagnostics in oncology (literature review)]. *Sbornik nauchnykh trudov «Sovremennye voprosy klinicheskoi meditsiny». Natsional'nyi nauchnyi tsentr onkologii i transplantologii* [National Research Center for oncology and transplantology]. 2015. pp. 153-158. [in Russian]

16. Shanazarov N.A., Akhetov A.A., Seidalin N.K. Pervyi opyt primeneniya fotodinamicheskoi terapii v Kazakhstane [The first experience of using photodynamic therapy in Kazakhstan.]. *Materialy VI Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Fotodinamicheskaya terapiya i Fotodiagnostika» Rostov na Donu 14-16 sentyabrya 2017. Biomedical photonics. Spetsial'nyi vypusk* [Proceedings of the VI All-Russian conference with the international participation of Rostov-on-Don "photodynamic therapy and photodiagnostics" on September 14-16, 2017. Biomedical photonics. Special edition]., 2017. pp.37-38. [in Russian].

Корреспондирующий автор:

Хангелді Акмарал Ескелдіқызы - врач акушер-гинеколог, PhD докторант 2го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 010000 Республика Казахстан, г. Астана, Бейбітшілік 49а.

E-mail: akhangeldi@mail.ru

Телефон: 8-7077120093